

616-002.5-007.7-07:616.98:578.826.6HIV(476)

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО ГЕМАТОГЕННОГО ТУБЕРКУЛЕЗА У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ

Н.В. Матиевская¹, к.м.н., доцент; Е.Н. Кроткова², к.м.н.; Н.И. Прокопчик¹, к.м.н., доцент; Г.В. Тищенко³; В.М. Цыркунов¹, д.м.н., профессор

1 - УО «Гродненский государственный медицинский университет»

2 - УЗ «Гродненская областная инфекционная клиническая больница»

3 - УЗ «Гомельское областное патологоанатомическое бюро»

Распространение ВИЧ-инфекции в Республике Беларусь приводит к росту частоты гематогенного туберкулеза у пациентов на стадии СПИД, который часто протекает по типу острейшего туберкулезного сепсиса, с преобладанием симптомов интоксикации и скудными клинико-рентгенологическими изменениями в легких, что является причиной поздней диагностики, неадекватной терапии и высокой частоты летальных исходов. Статья представляет анализ клинико-лабораторных особенностей и проблем своевременной диагностики генерализованного гематогенного туберкулеза у ВИЧ-инфицированных пациентов на стадии СПИД.

Ключевые слова: гематогенный туберкулез, ВИЧ-инфекция, диагностика, клиника, летальность.

Outbreak of HIV-infection in Belarus leads to increasing of morbidity rate of generalized hematogenic forms of tuberculosis among HIV-infected patients with AIDS. These forms have a course of acute tuberculosis sepsis with severe intoxication, without clinical and characteristic X-ray changes in lungs. It leads to misdiagnosis and incorrect treatment of tuberculosis, as well as high mortality rate among these patients. The article presents the analysis of clinicomorphological features and diagnostics problems of generalized hematogenic forms of tuberculosis in HIV-infected patients with AIDS.

Key words: hematogenic tuberculosis, HIV-infection, diagnosis, presentation, mortality rate.

Введение

Генерализованный гематогенный туберкулез (ГГТ), являющийся наиболее тяжелой формой туберкулеза, характеризуется полиорганным поражением и ранним летальным исходом [1]. ГГТ возникает на фоне выраженной иммуносупрессии и сенсибилизации к микобактериям и продуктам их жизнедеятельности [4, 5]. Морфологическим «субстратом» гиперреактивности при ГГТ является значительная выраженность экссудативной фазы воспаления, склонность к некрозу, отсутствие или слабая выраженность пролиферации. В одних случаях в различных органах формируются некротические бугорки со слабо выраженной продуктивной реакцией (это острейший туберкулезный сепсис). В других случаях в органах появляются мелкие продуктивные гранулемы (острый общий милиарный) или крупные туберкулезные очаги (острый общий крупноочаговый туберкулез). Гранулемы характеризуются относительно небольшим количеством эпителиоидных и гигантских многоядерных клеток Пирогова-Лангханса, характерных для туберкулезного воспаления, а также – CD4+ лимфоцитов. Казеозный некроз в таких гранулемах склонен к расплавлению и содержит большое количество кислотоустойчивых бактерий (КУБ), продолжающих размножение в бактериофагах.

Источником гематогенной диссеминации микобактерий могут быть очаги-отсевы первичного туберкулеза в различных органах и лимфатических узлах, при этом наибольшее значение придается туберкулезным поражениям внутригрудных лимфатических узлов, очагам в мочеполовых органах, костях и легких [1, 4].

У лиц без коинфекции ВИЧ ГГТ является относительно редкой патологией. Отмечающийся рост частоты ГГТ в последнее десятилетие связан с распространением ВИЧ-инфекции в Республике Беларусь. ГГТ у ВИЧ-инфицированных пациентов чаще всего протекает по типу острейшего туберкулезного сепсиса (ОТС) с преобладанием симптомов интоксикации, которые опережают харак-

терные рентгенологические изменения органов дыхания на 4-14 недель, что существенно затрудняет своевременную диагностику и адекватную терапию заболевания. К сожалению, практически все врачи, включая фтизиатров, сталкиваясь с ГГТ у ВИЧ-инфицированных пациентов, часто не распознают данное заболевание. В результате пациенты с ГГТ госпитализируются в непрофильные стационары, не получают своевременную адекватную специфическую терапию туберкулеза, что приводит к высокой частоте летальных исходов среди данных больных. Так, среди всех ВИЧ-инфицированных Гродненского региона в период с 2001 г. по 2009 г. отмечено 76 летальных исходов, что составило 18% от зарегистрированных случаев ВИЧ-инфекции в регионе. В то же время, среди 56 ВИЧ-инфицированных с коинфекцией туберкулезом за данный период умерло 29 (52%) больных, при этом у 48% из них диагностирован гематогенный туберкулез. Характерно, что в последние годы в Гродненской области отмечается тенденция к росту частоты туберкулеза среди умерших вследствие ВИЧ-инфекции. Так, если в 2003 г. частота коинфекции туберкулезом у них составляла 12,5%, то в 2009 г. – 69%, что позволяет рассматривать туберкулез как одну из ведущих причин смерти ВИЧ-инфицированных пациентов.

Цель исследования: установить клинико-морфологические особенности течения и качество диагностики ГГТ у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Материалы и методы

Проанализированы клинические данные и протоколы вскрытия 19 пациентов, умерших от ГГТ в период с 2004 г. по 2008г. в г. Светлогорске Гомельской области и в г. Гродно и Гродненской области. С целью изучения причин, не позволивших установить диагноз туберкулеза при жизни, все пациенты были разделены на две группы: 1 группа – 10 пациентов, у которых диагноз ГГТ был выставлен только по данным аутопсии, 2 группа – 9 пациентов, которые состояли на диспансерном учете с различ-

ными формами туберкулеза до возникновения у них ГТТ. У всех больных была установлена 4 клиническая стадия ВИЧ-инфекции (клиническая классификация ВИЧ, ВОЗ, 2006) [4].

Кусочки аутопсийного материала, взятые из различных органов, подвергались стандартной процедуре гистологической обработки. Гистологические срезы различных органов окрашивались гематоксилином и эозином, пикрофуксином по ван Гизону, а по мере необходимости и по Циль-Нильсену.

Результаты

Средний возраст больных, распределение больных по полу, а также частота факторов, усугубляющих иммуносупрессию в каждой группе больных, представлены в табл. 1.

Таблица 1 – Характеристика больных в группах наблюдения

Параметры	1 группа n=10	2 группа n=9	P*
Средний возраст (годы)	31,5±4,8	38,1±7,8	>0,05
Мужчины	8 (80%)	7 (77,8%)	>0,05
Женщины	2 (20%)	2 (22,2%)	>0,05
ПИН	8 (80%)	7 (77,8%)	>0,05
Алкоголизм	8 (80%)	6 (66,7%)	>0,05
Anti-HCV+	7 (70%)	6 (66,7%)	>0,05
HBsAg+	2 (20%)	-	
Хроническое поражение печени	10 (100%)	9 (100%)	
Туберкулезное поражение печени	10 (100%)	6 (66,7%)	>0,05
Цирроз печени	6 (60%)	2 (22,2%)	>0,05
ВААРТ	0	4 (44,4%)	>0,05

Примечание: ПИН – потребители инъекционных наркотиков; ВААРТ – высокоактивная антиретровирусная терапия; * P – критерий χ^2

Как видно из представленной таблицы, группы были сравнимы по анализируемым критериям. В обеих группах отмечена высокая частота факторов, усугубляющих состояние иммуносупрессии: ПИН, коинфекция вирусами парентеральных гепатитов В и С (HBsAg, anti-HCV), алкоголизм. У всех больных ГТТ протекал на фоне хронического поражения печени смешанной этиологии (токсической, алкогольной, вирусной, медикаментозной и т.д.), в том числе и цирроза печени у части больных. Кроме того, у всех больных 1 группы и 66,7% больных 2 группы обнаружены признаки туберкулезного поражения печени в виде милиарного или крупноочагового туберкулеза. Большинство пациентов в группах были социально дезадаптированы, являлись безработными, периодически находились в местах лишения свободы, что позволяет отнести их к группе риска по развитию туберкулеза, в том числе и туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью.

Несмотря на наличие ВИЧ-инфекции, ВААРТ получали менее 50% больных во 2 группе и никто из больных 1 группы. Данный факт был связан с отказом многих пациентов от терапии, ограниченными возможностями проведения терапии в ранний период подъема заболеваемости ВИЧ в РБ (период до 2005 г.). Следует отметить, что все 4 пациента, получавшие ВААРТ во 2 группе больных, плохо соблюдали режим приема препаратов, делали длительные перерывы в приеме лекарств, что свидетельствовало о низкой приверженности к терапии. Отсутствие ВААРТ у большинства пациентов в обеих группах, безусловно, было одним из факторов, способствующих возникновению ГТТ.

Ведущее место в клинике ГТТ у пациентов 1 группы занимали септическое состояние и интоксикационный синдром, которые были расценены как острая респираторная инфекция (ОРИ) в 2 случаях, пневмония – в 2, декомпенсация диффузного поражения печени – в 2, сепсис – в 1, менингоэнцефалит – в 1 случае, а у 2 пациентов предполагалась острая хирургическая патология (аппендикулярный инфильтрат, гастродуоденальное кровотечение). В связи с этим больные 1 группы были госпитализированы и умерли в непрофильных стационарах: инфекционное отделение – 5 пациентов, терапевтическое отделение – 3, хирургическое отделение – 1 пациент. В 1 случае смерть была зарегистрирована на дому через 20 дней после выписки из стационара, где пациент находился на лечении с диагнозом абсцесса легких. При поступлении в стационар все больные предъявляли жалобы на слабость, потерю веса и повышение температуры тела до фебрильных цифр. Реже отмечались такие симптомы как: кашель – 3 случая, выраженная одышка в покое – 2, жидкий стул – 3, желтушность кожи и склер – 3, носовое кровотечение – 2, боли в эпигастральной области – 2, рвота – 1, рвота с примесью крови – 1, увеличение живота в объеме – 1 случай. До момента наступления летального исхода средние сроки пребывания в стационарах пациентов 1 группы составили 13,2±9,2 к/дней, что позволяет сделать вывод о госпитализации пациентов в терминальной фазе болезни.

Обращало на себя внимание отсутствие выраженных клиничко-рентгенологических изменений со стороны органов грудной клетки у пациентов 1 группы, что, вероятнее всего, и было причиной, затруднившей прижизненную диагностику туберкулеза. Несмотря на 100% туберкулезное поражение легких и внутригрудных лимфатических узлов, по данным аутопсии, клинически поражение органов грудной клетки диагностировано лишь в 3 случаях (пневмоцистная пневмония была выставлена в 2, бронхопневмония – в 1 случае). За время пребывания в стационаре 30% пациентов 1 группы были проконсультированы фтизиатром, при этом диагноз активного туберкулеза не был установлен ни в одном случае. Противотуберкулезная терапия пациентам не проводилась. В заключительном клиническом диагнозе в 2 (20%) случаях туберкулез выставлялся в предположительной форме.

По результатам вскрытия у 9 пациентов 1 группы был установлен острейший туберкулезный сепсис, у 1 – острый общий крупноочаговый туберкулез. При этом преимущественно гематогенная диссеминация процесса установлена в 6 (60%) случаях, смешанная лимфогематогенная генерализация – в 4 (40%) случаях. Во всех случаях отмечалось наличие очагов казеозного некроза практически во всех группах лимфоузлов, что, по всей видимости, явилось источником генерализации процесса. В 100% случаев установлено туберкулезное поражение печени, селезенки, легких, в 60% – почек, в 40% – плевры, в 30% – поджелудочной железы. В единичных случаях отмечено поражение надпочечников, щитовидной железы, брюшины, головного мозга и его оболочек.

Согласно литературным данным, считается, что причиной лихорадки неустановленной этиологии у ВИЧ-инфицированных пациентов в 33-63% случаев является туберкулез, который часто не диагностируется прижизненно [6]. Однако, учитывая представленные нами клиничко-морфологические данные и сложность прижизненной диагностики ГТТ, можно предположить, что реальная распространенность туберкулеза в среде ВИЧ-инфицированных пациентов значительно выше официально зарегистрированной.

Во 2 группе генерализация процесса явилась терминальной стадией ранее диагностированного туберкулеза легких и внутригрудных лимфатических узлов. Сроки диспансеризации туберкулеза составили от нескольких месяцев до нескольких лет. Все пациенты в прошлом прошли курсы противотуберкулезной терапии, 4 из них назначалась ВААРТ. В заключительном основном клиническом диагнозе инфильтративный туберкулез легких выставлялся в 4 случаях, туберкулема легких – в 1, диссеминированный и милиарный – по 2 случая. Наряду с этим в 3 случаях предполагалось наличие туберкулезно-менингоэнцефалита. Поскольку у большинства (88,9%) пациентов этой группы имелись деструкция легочной ткани и бактериовыделение, то данная категория пациентов представляет наибольшую эпидемиологическую опасность для окружающих. В 55,6% случаев установлена множественная лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза, что также оказало негативное влияние на исход. Обращало на себя внимание, что при жизни больных генерализация туберкулеза не была установлена в 7 (78,7%) случаях, что подчеркивало сложность клинической диагностики. Кроме того, 4 пациента 2 группы, до госпитализации их во фтизиатрический стационар, от 3 до 6 недель находились в инфекционной больнице с лихорадкой неясной этиологии. Несмотря на наличие туберкулеза в анамнезе, фтизиатры исключали у них туберкулез как причину септического состояния, обосновывая это скудностью клинико-рентгенологических изменений в легких. Таким образом, назначение адекватного специфического лечения туберкулеза было отсрочено на продолжительный срок, что способствовало неблагоприятному исходу заболевания.

Средние сроки пребывания в противотуберкулезном стационаре до момента смерти составили $35,7 \pm 35,2$ (2 - 111 дней). В 1 случае смерть больного была зарегистрирована на дому. При аутопсии у всех 9 пациентов 2 группы установлены признаки ГГТ, в т.ч., острейший туберкулезный сепсис – в 7, острый общий милиарный туберкулез – в 1, острый общий крупноочаговый туберкулез – в 1 случае. У 6 (66,7%) пациентов 2 группы по данным аутопсии установлено наличие менингоэнцефалита, что оказалось в 2 раза чаще, чем предполагалось по клиническим данным. В отличие от 1 группы, туберкулезный лимфаденит отмечен лишь в 5 (55,5%) случаях; в единичных наблюдениях выявлялись туберкулезный перикардит и перитонит.

Указания на проведение пробы Манту обнаружены в медицинской документации у 5 пациентов 2 группы. Во всех случаях реакция была отрицательной, что связано с истощением клеточного звена иммунитета у больных с «продвинутой» стадией иммуносупрессии.

Заключение

Анализируя проблемы диагностики ГГТ, необходимо подчеркнуть, что данная форма заболевания обусловлена массивной инвазией и циркуляцией микобактерий туберкулеза в кровотоке на фоне выраженной иммуносупрессии и сенсibilизации. Быстро прогрессирующее течение процесса, а также недостаточная настойчивость и осведомленность врачей в отношении ГГТ

приводит к высокой частоте ошибок прижизненной диагностики. Очевидно, что рентгенологическое исследование органов грудной клетки не достаточно для диагностики ГГТ. В исследованном материале частота расхождений клинического и патологоанатомического диагнозов составила 52,6%. Таким образом, при наличии выраженной интоксикации и лихорадки с быстро прогрессирующим ухудшением состояния у пациентов 4 клинической стадии ВИЧ-инфекции, состоявших на диспансерном учете по поводу любых форм туберкулеза, относящихся к группам риска по возникновению туберкулеза и/или бывших в контакте с большими туберкулезом, целесообразно заподозрить наличие генерализации туберкулезного процесса и использовать весь арсенал диагностических мероприятий (в первую очередь, люминесцентную бактериоскопию, бактериологический метод с использованием БАКТЕК для своевременного бактериовыделения), изолировать пациента и провести консультацию фтизиатра.

С учетом полученных данных, считаем целесообразным назначать превентивное противотуберкулезное лечение пациентам 4-й клинической стадии ВИЧ-инфекции при наличии выраженного интоксикационного синдрома в связи с высоким риском развития генерализованного туберкулеза.

Своевременное назначение ВААРТ и соблюдение режима приема терапии ВИЧ-инфицированными пациентами также являются важнейшим фактором, сдерживающим прогрессирование иммуносупрессии и позволяющим успешно проводить специфическую профилактику и терапию туберкулеза.

Необходимо обязательно проводить патологоанатомическое вскрытие ВИЧ-инфицированных пациентов, особенно погибших от лихорадки неуточненной этиологии с целью установления ее причины, танатогенеза, а также для выявления туберкулеза и других ВИЧ-ассоциированных инфекций, представляющих важное медицинское и социальное значение.

Литература

1. Руководство по легочному и внелегочному туберкулезу. Под редакцией Ю. Н. Левашева, Ю. М. Репина. СПб.: ЭЛБИ-СПб. – 2006. – С. 232-240.
2. Туберкулез: выявление, лечение и мониторинг по К. Томе-ну. Вопросы и ответы. /Пер. с англ. – 2-е издание. – ВОЗ, 2004. – С. 96-100.
3. Скрыгина Е. М., Астровко А. П., Богомазова А. В. и др. Инструкция на метод, заключающийся в оптимизации подходов к обследованию и лечению пациентов с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом: инструкция по применению МЗ РБ № 068-0608. – Минск, 2008. – С. 107-120.
4. Эйнис В.Л. Туберкулез М.: Медгиз, 1961 – 231 с.
5. Харрис Э. Д., Маххер Д., Грэхем С. ТВ/ВИЧ. Клиническое руководство – 2-е издание. – ВОЗ, 2006. – 223 с.
6. Centers for Disease Control and Prevention Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents // Morbidity and Mortality Weekly Report. – 2009 / Vol. 58 / No. RR-4. – 206 p. //www.cdc.gov/mmwr
7. Sande, M.A. The Sanford guide to HIV/AIDS therapy, 2005 (14th edition) /M.A. Sande, G.M. Eliopoulos, L.C. Moellering, Jr., D.N. Gilbert// Antimicrobial Therapy, Inc., 2005 – 143 p.

Поступила 12.09.2010